

甘草活性成分及抗抑郁机制的研究进展

周梓洋^{1,2}, 赵艺欣¹, 于静波^{1,2}, 何 璎^{1,2}, 向 韵^{1,2}, 赵文琪¹, 张秀丽^{1,2*}

1. 湖南中医药大学 科技创新中心, 湖南 长沙 410208

2. 湖南省中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南 长沙 410208

摘 要: 甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 是一种常见的补益药, 具有补脾益气、清热解毒和调诸药等疗效, 近年来其抗抑郁作用受到关注。通过检索近年来甘草抗抑郁相关文献, 从甘草抗抑郁活性成分、抗抑郁机制以及复方应用等方面进行综述, 表明甘草黄酮类、三萜类等成分具有抗抑郁作用, 其主要抗抑郁机制涉及调节神经递质、抗氧化应激、抗炎以及调节“微生物-肠-脑轴”等。有助于进一步揭示甘草抗抑郁的分子机制, 为甘草抗抑郁活性成分的开发和利用提供思路 and 参考。

关键词: 甘草; 抗抑郁; 黄酮类; 三萜类; 调节神经递质; 抗氧化应激

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)11-4136-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.032

Active ingredients and antidepressant mechanisms of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

ZHOU Ziyang^{1,2}, ZHAO Yixin¹, YU Jingbo^{1,2}, HE Ying^{1,2}, XIANG Yun^{1,2}, ZHAO Wenqi¹, ZHANG Xiuli^{1,2}

1. Science and Technology Innovation Center, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. National Key Laboratory Cultivation Base of Chinese Medicinal Powder & Innovative Medicinal Jointly Established by Province and Ministry, Changsha 410208, China

Abstract: Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) is a widely used tonic in traditional Chinese medicine, which exerts the effects of nourishing the spleen and benefiting the *qi*, clearing heat and detoxifying, and harmonizing various medicines. Its antidepressant effects have gained increasing attention in recent years. In this study, we reviewed the active ingredients, the molecular mechanism and clinical application of this herb. The results showed that flavonoids and triterpenoids exhibit antidepressant effects. Their main antidepressant mechanisms involve the regulation of neurotransmitters, antioxidative stress, anti-inflammatory, and “microbiological-gut-brain axis”. This review further reveals the antidepressant mechanisms of active ingredients in *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, which can provide suggestions for its utilization.

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; antidepressant; flavonoids; triterpenoids; neurotransmitters regulation; antioxidant stress

抑郁症是一种以持久的心境低落为主要特征, 伴有幻觉、妄想等症状的精神障碍, 具有患病率高、临床治愈率低等特点。《2022 国民抑郁症蓝皮书》显示, 62.36%的人经常感到抑郁, 且抑郁症发病群体呈年轻化趋势。根据世界卫生组织的预测, 到 2030 年抑郁症或成为世界负担首位的疾病, 对人民身心健康造成极大影响^[1]。中医并无“抑郁症”一词, 从临床症状而言属“郁证”范畴, 情志致病居

多, 起病以气机郁滞为主, 病程较长且易反复发作, 疾病后期具有虚实夹杂、本虚标实的特点, 伴心、肝、脾等脏腑功能失调, 目前认为肝郁脾虚、心脾两虚、痰气郁结等病机贯穿郁证始终^[2-3]。而甘草味甘性平, 归心、肺、脾、胃经, 具有补脾、益气、祛痰等功效。甘草之于郁证治疗, 可调畅气机、解肝郁之结, 补益心脾、宁心安神, 缓解药毒、保护脾胃, 与郁证全过程病机契合。临证常应用甘麦大

收稿日期: 2024-12-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204613); 湖南省自然科学基金项目 (2023JJ30465); 湖南省教育厅优秀青年项目 (24B0363); 湖南中医药大学校级科研项目 (2021XJJ026, 2024XJB001, Z2023XJYB22); 湖南中医药大学中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目 (2022FTKFJ08); 湖南中医药大学本科科研创新基金 (2023BKS151)

作者简介: 周梓洋, 实验师, 从事脑病发病机制及中医药防治研究。E-mail: zyzhou@hnuem.edu.cn

***通信作者:** 张秀丽, 研究员, 从事脑病发病机制及中医药防治研究。E-mail: 004115@hnuem.edu.cn

枣汤、逍遥散等含甘草方剂治疗郁证，临床疗效确凿^[4]。有学者对中医药治疗抑郁症用药规律进行总结，发现甘草在单味药使用频次中以 78% 占比位居第 2^[5]，这也证实甘草在抗抑郁中的重要地位。本文旨在梳理甘草活性成分及其抗抑郁机制，为甘草提取物及其复方的进一步开发利用提供系统总结与方法参考。

1 甘草抗抑郁活性成分

甘草是豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根及根茎，可生用或蜜炙，味甘、性平，归脾、胃、心经^[6]，常作为佐使药在方剂中使用。甘草具有补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药之功效，常用于脾胃虚、乏力、心悸、气短、咳嗽、四肢疼痛等症状^[7]。甘草的活性成分有很多，包含 300 多种黄酮类、20 多种三萜类，以及多糖类、酚类、生物碱类、氨基酸、挥发性油和矿物质等^[8]。这些化合物中许多具有神经调节作用，与神经精神疾病关系密切^[9]。而其中的黄酮类、三萜类以及多糖类成分在抗抑郁方面表现出色。

1.1 黄酮类

黄酮类化合物泛指 2 个苯环通过 3 个碳原子相互连接而成的一系列化合物，是具有 C₆-C₃-C₆ 结构的一类化合物的总称。据报道，现如今已从甘草中分离鉴定到黄酮类、异黄酮类和查耳酮类等约 300 多种黄酮类化合物，它们具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗衰老、抑菌以及免疫调节等作用^[10]。而黄酮类中的甘草素、异甘草素、甘草苷和异甘草苷等活性成分抗抑郁研究较多，其中的抗抑郁靶点主要涉及脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）、Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）信号通路、核因子- κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）信号通路、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）炎症小体活化通路以及氧化应激相关标记物等。研究采用的模型主要是慢性不可预见性温和刺激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）、慢性束缚应激（chronic restraint stress, CRS）、慢性社会挫败应激（chronic social defeated stress, CSDS）以及药物脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）、谷氨酸（glutamate, GLU）和皮质酮（corticosterone, CORT）等诱导的抑郁损伤模型。具体见表 1。

1.2 三萜类

三萜类成分是由 6 个异戊二烯单位聚合而成，甘草的三萜类物质主要来自它的根茎部位，主要结构为四环三萜和五环三萜，具有抗炎、保肝、抗病毒等作用^[24]。其中的甘草酸和甘草次酸抗抑郁作用研究较多，抗抑郁靶点主要涉及高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box-1 protein, HMGB1）、犬尿氨酸途径（kynurenine pathway, KP）和 TLR4 信号通路等。18 β -甘草次酸（18 β -glycyrrhetic acid, 18 β -GA）是甘草酸在体内的代谢产物，也是甘草活性成分之一，研究表明其具有较好的抗抑郁效果^[25]。甘草酸二铵具有一定的抗炎及改善肝功能的作用，已开发成为甘草酸二铵肠溶胶囊等产品，常用于伴有谷丙氨基转移酶升高的急、慢性肝炎的治疗^[26]，近年来也有研究发现其可以降低炎症的水平，从而辅助改善抑郁患者的症状^[27]。三萜类成分研究对象包括临床抑郁症患者、以及 CUMS、CRS、CSDS、LPS、利血平、6-羟基多巴胺盐酸盐（6-hydroxydopamine hydrochloride, 6-OHDA）等诱导的抑郁损伤模型。具体见表 2。

1.3 多糖类

多糖（polysaccharides）是由多个单糖分子脱水结合形成，广泛存在于微生物和植物等天然产物中，是一类重要的生物大分子。甘草多糖由甘露糖、半乳糖、鼠李糖、葡萄糖和阿拉伯糖等成分组成^[39]。甘草多糖具有多种生物活性，如抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、抗菌、抗炎等^[40]。目前甘草多糖抗抑郁直接研究不多，主要聚焦于甘草多糖在抗炎、调节肠道菌群和调节免疫方面，提示其具有抗抑郁的潜力。Qiao 等^[41]研究发现甘草多糖调节肉鸡肠道菌群，表现为拟杆菌门丰度降低而瘤胃球菌和厚壁杆菌丰度上升，并伴有血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和二胺氧化酶（diamine oxidase, DAO）水平降低。Song 等^[42]发现低相对分子质量的甘草多糖能够逆转环磷酰胺（cyclophosphamide）诱导的肠粘膜损伤，增加了 CD4⁺T 淋巴细胞的数量，上调白细胞介素 4（interleukin 4, IL-4）、白细胞介素 2（interleukin 2, IL-2）等细胞因子来减少免疫抑制，说明甘草多糖是一种天然的免疫增强剂和治疗肠道炎症性疾病天然药物。Du 等^[43]发现甘草多糖在体内外实验中对细胞色素 P450 的活性均有明显的抑制作用，降低谷氨酸受体 GluN2A 和 GluN2B 亚基的表达，提示甘草多糖具有治疗神经系统疾病的潜在作用。

表 1 黄酮类活性成分及抗抑郁机制
Table 1 Flavonoids and antidepressant mechanisms

成分	剂量	给药	模型	生物效应	作用机制	文献
甘草素	7.5~15 mg·kg ⁻¹	ig	CUMS 致抑郁小鼠	GC↑; SOD、CAT↑; MDA↓; 5-HT 和 NE↑	调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路; 改善 HPA 轴功能	11
	7.5~15 mg·kg ⁻¹	ig	LPS 致抑郁小鼠	IL-6、TNF-α↓; BDNF、TrkB↑	调节 BDNF/TrkB 信号通路, 减轻炎症反应	12
	0.1~100 μmol·L ⁻¹	培养	GLU 损伤 HT22 细胞	钙内流↓; 活性氧、脂质过氧化↓; 抗凋亡蛋白 Bcl-2↑	抑制细胞内氧化应激, 减轻线粒体功能障碍	13
异甘草素	4 mg·kg ⁻¹	ip	LPS 损伤小鼠	HDAC↓	胶质细胞活化↓; 促炎因子释放↓; 组蛋白乙酰化↑	14
甘草苷	20~40 mg·kg ⁻¹	ig	CUMS 致抑郁小鼠	MDA↓; IL-18、IL-1β↓; NLRP3↓	抑制 NLRP3 炎性小体介导的炎症反应	15
	10 mg·kg ⁻¹	ig	卒中后抑郁大鼠	前额叶皮质 BDNF 和 Bcl-2↑; Bax 蛋白表达↓	抑制神经元凋亡, 改善神经突触可塑性	16
	10~20 mg·kg ⁻¹	ig	结肠炎伴抑郁小鼠	拟杆菌门丰度↓; 厚壁菌门丰度↑	改变肠道菌群结构, 促进 Th17/Treg 平衡	17
	20 mg·kg ⁻¹	po	LPS 致抑郁小鼠	海马树突棘密度↑; FGF-2↑	促炎细胞因子↓; 小胶质细胞活化↓	18
	10~40 mg·kg ⁻¹	ig	CUMS 致抑郁大鼠	SOD↑; MDA↓	抑制脂质过氧化	19
异甘草苷	10~30 mg·kg ⁻¹	po	CSDS、LPS 抑郁小鼠	Caspase-1 水平↓; 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α↓	抑制 miRNA-27a/SYK/NF-κB 通路介导的 NLRP3 级联反应; 突触可塑性↑	20
	0.1~20 μmol·L ⁻¹	培养	CORT 损伤 PC12 细胞	SOD、CAT↑; ROS、MDA↓; Caspase-3↓; 细胞色素 C↓	降低氧化应激, 减少线粒体损伤	21
	25~50 mg·kg ⁻¹	培养	LPS 损伤 Caco-2 细胞	TLR4、HMGB1↓	抑制 Caspase-3/HMGB1/TLR4 减轻肠道炎症反应	22
甘草异黄酮甲	10~30 mg·kg ⁻¹	ig	CUMS 致抑郁小鼠	BDNF、TrkB、CREB↓; PSD-95、GluR1↓	BDNF-TrkB 通路; 突触后受体减少	23

“↑”表示上升, “↓”表示下降, 下同; GC-糖皮质激素; MDA-丙二醛; SOD-超氧化物歧化酶; CAT-过氧化氢酶; 5-HT-5-羟色胺; NE-去甲肾上腺素; PI3K-磷脂酰肌醇 3 激酶; AKT-蛋白激酶 B; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; HPA-下丘脑-垂体-肾上腺; IL-6-白细胞介素-6; TNF-α-肿瘤坏死因子-α; TrkB-酪氨酸激酶 B; Bcl-2-B 淋巴细胞瘤-2; HDAC-组蛋白去乙酰化酶; IL-18-白细胞介素-18; IL-1β-白细胞介素-1β; Bax-B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白; Th17-辅助性 T 细胞 17; Treg-调节性 T 细胞; FGF-2-成纤维细胞生长因子-2; SYK-脾酪氨酸激酶; Caspase-半胱氨酸蛋白酶; CREB-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; PSD-95-突触后致密蛋白 95; GluR1-谷氨酸受体 1。

“↑”represents increase, “↓”represents decrease, same as blow; GC-glucocorticoid; MDA-malondialdehyde; SOD-superoxide dismutase; CAT-catalase; 5-HT-5-hydroxy tryptamine; NE-noradrenaline; PI3K-phosphatidylinositol 3-kinase; AKT-protein kinase B; mTOR-mammalian target of rapamycin; HPA-hypothalamic-pituitary-adrenal; IL-6-interleukin-6; TNF-α-tumor necrosis factor-α; TrkB-tyrosine receptor kinase B; Bcl-2-B-cell lymphoma-2; HDAC-histone deacetylase; IL-18-interleukin-18; IL-1β-interleukin-1β; Bax-B-cell lymphoma-2 associated X protein; Th17-T helper cell 17; Treg-regulatory T cell; FGF-2-fibroblast growth factor-2; SYK-Spleen Tyrosine Kinase; Caspase-cysteiny aspartate specific proteinase; CREB-cAMP-response element binding protein; PSD-95-postsynaptic density protein-95; GluR1-glutamate receptor 1.

2 甘草抗抑郁机制

2.1 调节神经递质

单胺类神经递质假说是医学界广泛接受的抑郁症发病机制, 该假说认为单胺类神经递质如 5-HT、NE 和多巴胺 (dopamine, DA) 等合成或分泌减少时, 中枢冲动传导受阻, 最终导致抑郁^[44-45]。单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 可以调节单胺类神经递质如 5-HT、NE 和 DA 的代谢, 研究表明异甘草素可以竞争性抑制 MAO 活性, 从而减

少多巴胺能神经元退化和兴奋性毒性, 这也说明异甘草素在治疗抑郁症方面的巨大潜力^[46]。Yu 等^[47]发现异甘草苷可以通过降低单胺酶活性, 提高 5-HT 水平, 从而减少慢性神经病理性疼痛诱发的抑郁行为。

随着临床经验的积累, 三环类等用于提高突触间隙中 5-HT、NE 水平的药物药效延后、不良反应多等缺点逐渐显露^[48]。神经递质的研究开始由单胺类扩展到胆碱类和氨基酸类。例如, 基底前脑中的胆碱能神经元通过释放乙酰胆碱 (acetylcholine,

表 2 三萜类活性成分及抗抑郁机制
Table 2 Triterpenoids and antidepressant mechanisms

成分	剂量	给药	模型	生物效应	作用机制	文献
甘草酸	20 mg·kg ⁻¹	ip	CUMS 致抑郁小鼠	TNF-α↓; HMGB1↓	抑制 HMGB1 的表达, 减轻神经炎症	28
	20 mg·kg ⁻¹	ip	CUMS 致抑郁小鼠	限速酶 IDO、KMO、KYNU↓	阻断 HMGB1, 减少 KP 通路激活	29
	4~100 mg·kg ⁻¹	ip	CRS 致焦虑抑郁小鼠	抑郁样行为减少; GLT1↑; 基因 <i>Per1</i> 和 <i>Per2</i> ↑	促进前额叶皮层星形胶质细胞谷氨酸再摄取;	30
	0.1~1 mmol·L ⁻¹	培养	6-OHDA/CORT 致 SH-SY5Y 损伤	细胞活力↑; 细胞凋亡↓; CREB、BDNF↑	HPA 轴活性↓自噬相关蛋白 LC3B 和 Beclin-1↑	31
	0.05%	po	PSNL 诱发抑郁小鼠	抑郁样行为减少	降低 HMGB1 活性, 减少小胶质细胞活化	32
甘草次酸	20 mg·kg ⁻¹	ip	LPS 致抑郁小鼠	抑郁样行为减少	降低 HMGB1 活性	33
	1~8 μmol·L ⁻¹	培养	利血平致抑郁斑马鱼	游动距离↑不动时间↓	5-HT 和皮质醇↓	34
	20 μmol·L ⁻¹	培养	HepG2 和 Caco2 细胞	细胞色素 P450↑	激活孕烷 X 受体途径	35
18β-甘草次酸	10~50 mg·kg ⁻¹	ig	CUMS 致抑郁大鼠	炎症因子↓; HPA 轴兴奋性↓; 前额叶皮质和海马中的 5-HT 和 NE↑;	上调 BDNF/TrkB 相关信号通路	36
	10~20 mg·kg ⁻¹	ip	CSDS 致抑郁小鼠	ERK↑; CREB↑; BDNF↑	激活前额叶皮质中 BDNF 转录	37
	10 mg·kg ⁻¹	ip	CSDS 致抑郁小鼠	下丘脑、初级体感区、伏隔核等容量损伤	维持脑核团体积和弥散指数稳定	38
甘草酸二铵	3×150 mg·d ⁻¹	po	抑郁症患者	汉密尔顿抑郁量表评分改善; IL-1β、TNF-α、IFN-γ↓	降低血清炎症因子水平	27

IDO-吲哚胺 2,3-双加氧酶; KMO-犬尿氨酸 3-单加氧酶; KYNU-犬尿氨酸酶; GLT1-谷氨酸转运体 1; *Per1*-昼夜节律蛋白 1; *Per2*-昼夜节律蛋白 2; LC3B-微管相关蛋白 1 轻链 3B; PSNL-坐骨神经部分结扎术; ERK-细胞外调节蛋白激酶; IFN-γ-γ-干扰素。

IDO-indoleamine 2,3-dioxygenase; KMO-kynurenine 3-monooxygenase; KYNU-kynureninase; GLT1-glutamate transporter 1; *Per1*-Period circadian clock 1; *Per2*-Period circadian clock 2; LC3B-Microtubule-associated protein 1 light chain 3B; PSNL-partial sciatic nerve ligation; ERK-extracellular signal-regulated kinase; IFN-γ-interferon-γ.

ACh) 来调节学习和记忆, 该神经元的缺失会诱发认知障碍和抑郁症^[49]。而突触间隙谷氨酸浓度增高时, *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA) 受体的激活可导致离子失衡, 大量神经元功能受损, 这也是抑郁症的重要原因之一^[50]。Miyazaki 等^[51]研究发现甘草查耳酮 A 可以充当乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂, 使大脑中神经递质 ACh 的水平升高, 这或许可以改善抑郁症患者认知能力。Lin 等^[52]研究发现异甘草素则能显著抑制蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路, 减少脑皮质神经末梢谷氨酸的释放, 发挥神经保护作用。因此, 甘草黄酮类成分不仅可以提高突触间隙中单胺类递质的浓度, 并且在调节胆碱能和氨基酸能神经元递质失衡方面, 黄酮类中甘草查耳酮和异甘草素也具有较好的疗效, 这些活性成分有望进一步开发成为新型抗抑郁药物。

2.2 抗氧化应激

线粒体作为细胞能量的主要来源, 氧化磷酸化生成 ATP 过程中会伴有活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的产生; 当线粒体功能障碍

时, ROS 会过度积累, 导致细胞自噬、凋亡、坏死以及炎症的出现^[53]。越来越多证据表明, 氧化应激产生的 ROS 是神经元细胞损伤引发抑郁症的关键所在^[54]。Sadek 等^[55]研究发现 CUMS 诱导的抑郁大鼠模型可以使血浆醛固酮、皮质酮和 MDA 水平显著上升, 同时伴随有谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和 SOD 减少, 利用 300 mg/kg 剂量甘草提取物 ig 治疗后可以显著改善氧化应激相关指标。Chen 等^[56]发现甘草总黄酮以剂量相关性方式降低 HT22 细胞中的 ROS 水平, 改善脂多糖诱导的氧化应激, 起到神经保护作用。在单体研究方面, Liu 等^[15]用甘草苷 ig CUMS 诱导的抑郁小鼠模型可以使其海马中氧化应激标志物 SOD 活性增加, MDA 含量降低, 缓解氧化应激, 提升小鼠抗氧化能力。甘草查尔酮 B 可以将 H₂O₂ 处理的 PC12 细胞氧化应激恢复至与对照组几乎相当的水平^[57]。异甘草素及其代谢物均对谷氨酸诱导的 HT22 细胞氧化应激起到保护作用, 且其中代谢物紫柳因 (butein) 表现出比异甘草素更强的效果^[58]。因此, 体内外研究都表明甘草提取物, 特别是甘草黄酮类成分能够有效降低氧化应

激水平,从而减少 ROS、MDA 等代谢产物累积,发挥抗抑郁疗效。

2.3 抗神经元凋亡

细胞凋亡是一种自主的程序性死亡方式,包括染色质浓缩、核膜破裂、细胞收缩和凋亡小体的形成等过程,神经元凋亡是许多神经精神疾病的基本病理特征^[59]。樊紫周等^[60]发现甘草总黄酮对 CUMS 抑郁大鼠模型的抑郁样行为具有良好的疗效,可以减少应激对于海马神经元再生的损伤。王秀云等^[61]发现甘草苷可以使抑制凋亡因子 Bcl-2 蛋白表达上调,促进凋亡因子 Bax 表达下降,从而改善大鼠抑郁样行为。甘草查耳酮 B 预处理 PC12 细胞可显著降低 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡比率,同时也降低了凋亡相关蛋白 Caspase-3 的水平^[57]。异甘草素预处理可以保护大鼠海马免受红藻氨酸诱导的突触功能障碍,表现为突触素、PSD-95、BDNF 的水平较对照组显著上升,减少神经元损伤,从而改善认知功能^[61]。尽管不同学者采用的动物模型和细胞模型有所差异,但是甘草提取物或活性成分在抗氧化应激和减少神经元凋亡作用中表现出较为一致的结果,这说明线粒体受损和氧化应激反应触发的内源性凋亡途径可能是引起抑郁症的核心机制,而黄酮类成分特别是其中的甘草苷和异甘草素能在多个环节进行干预治疗。

2.4 抗炎

炎症因子是一类具有促炎作用,能影响细胞功能的小分子蛋白质,目前研究较多的炎症因子是 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和干扰素(interferon)^[62]。甘草的各种活性成分可以通过降低中枢和外周炎症因子水平发挥抗抑郁功效。小胶质细胞和星形胶质细胞的活化是中枢炎症的标志性改变,Yu 等^[63]研究发现甘草提取物可显著降低 LPS 处理后小鼠脑小胶质细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平。Choi 等^[64]发现甘草的甲醇提取物可以抑制脑损伤小鼠星形胶质细胞的激活,发挥神经保护作用。甘草查耳酮 A 也能通过 BDNF-TrkB 通路增强认知活动,并表现出对小胶质细胞活化的抑制作用,从而能够缓解神经炎症^[65]。

虽然目前关于中枢神经炎症与抑郁症关系研究较多,但近年来研究发现外周炎症因子也可以通过降低血脑屏障通透性增强机体对抑郁症的易感性^[66-67]。研究表明抑郁症患者血清中的促炎细胞因子和急性期蛋白相较于健康组显著增加^[62]。动物实

验方面,Harald 等^[68]发现甘草根提取物中的甘草酸能够阻断 TLR4 发挥抗炎特性,从而保护神经元功能,并且发现甘草酸可能通过影响血脑屏障和大脑蛋白质完整性来发挥抗抑郁作用。

此外,NLRP3 炎症小体作为最典型的免疫传感器,已被证实神经精神疾病中发挥重要作用^[69]。刺甘草查尔酮与甘草查耳酮 B 都是 NLRP3 炎症小体的广谱抑制剂,前者可以与热休克蛋白 90(heat shock proteins, HSP90)结合并抑制 ATP 酶活性,最终抑制 NLRP3 炎症小体激活^[70];后者可以直接与哺乳动物激酶 NEK7 蛋白结合,抑制其与 NLRP3 之间的相互作用,从而抑制炎症小体的激活^[71]。HMGB1 是一种非组蛋白染色体结合蛋白,在被释放到细胞外之后,会引发炎症性级联反应,继而导致抑郁症的发生^[72]。在 CUMS 等诱导的抑郁症模型中,HMGB1 抑制剂甘草酸可以通过减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子产生,抑制小胶质细胞的激活,改善抑郁样行为^[28-29]。因此,甘草黄酮类和三萜类活性成分均有研究表明具有抗炎作用,其中以甘草酸为代表的三萜类成分能够拮抗炎症信号通路中 TLR4、HMGB1 等靶点活性,从而有效降低炎症因子水平发挥抗抑郁效果。

2.5 调节“微生物-肠-脑轴”

近年研究表明,肠道菌群的紊乱也与抑郁症密切相关。肠道微生物能通过神经、内分泌、免疫等途径与大脑进行认知功能和抑郁症状的调控,而大脑也可借此渠道影响肠道菌群的结构和多样性^[73-74],这种双向调节的通道被称为“微生物-肠-脑(microbiota-gut-brain, MGB)轴”。甘草的多种成分可以通过改变肠道菌群构成以及降低肠上皮细胞通透性,调节 MGB 轴,从而改善抑郁状态。

研究表明,抑郁症患者肠道微生物中厚壁菌门(Firmicutes)与拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度比例(F/B)相较于正常人显著下降^[75],而经甘草黄酮处理后可逆转这一现象,表现为大鼠肠道内厚壁菌门丰度上升而拟杆菌门下降^[76]。但值得注意的是,过高的厚壁菌门丰度也会导致糖尿病、高血压等其他代谢综合征。例如,有研究证实 2 型糖尿病患者 F/B 值相较于正常人显著增加^[77],如果针对这一机制抗抑郁可能会增加抑郁症患者人群罹患糖尿病的风险。而值得庆幸的是,研究表明甘草多糖给药不仅可以升高小鼠肠道内 F/B 的值,而且能特异性增加厚壁菌门中与体质量控制和减少炎症反应有关的

菌群丰度，削减与肥胖和消化道疾病有关菌群丰度，这提示甘草多糖或许是靶向肠道菌群调控抑郁状态的优选药物。

微生物信号和抑郁情绪可以激活 HPA 轴，增加皮质醇的合成和释放，也会导致肠道通透性增加，此时肠道代谢物和微生物群通过肠漏进入血液循环，加剧全身炎症反应，进而刺激微生物群-免疫-神经内分泌相互作用，这也与抑郁的发生密切相关^[78]。甘草总黄酮和甘草黄酮 B 均可改善肠上皮细胞通透性，阻止了葡聚糖硫酸钠诱导的结肠上皮细胞凋亡并提升了紧密连接蛋白的表达水平^[79-80]。甘草多糖也能改善肠上皮细胞屏障功能，从而减少病原体释放

入血的机会^[42]。

3 甘草的复方应用

甘草的历史悠久，最早的记载可以追溯到东汉时期，《神农本草经》云：“气味甘平，无毒。主五脏六腑寒热邪气，坚筋骨，长肌肉，倍气力，金疮，解毒”。我国古代虽无“抑郁症”病名的记载，但“心烦不得眠”“默默不欲饮食”“其人如狂”等证候，以及百合病、梅核气、脏躁等相关病症与现代医学的抑郁症密切相关。甘草在临床上应用多以复方配伍的形式出现，逍遥散、四逆散、小柴胡汤、芍药甘草汤等经典名方沿用至今，在抑郁症防治方面发挥巨大的作用。具体见表 3。

表 3 甘草抗抑郁复方
Table 3 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* antidepressant compound

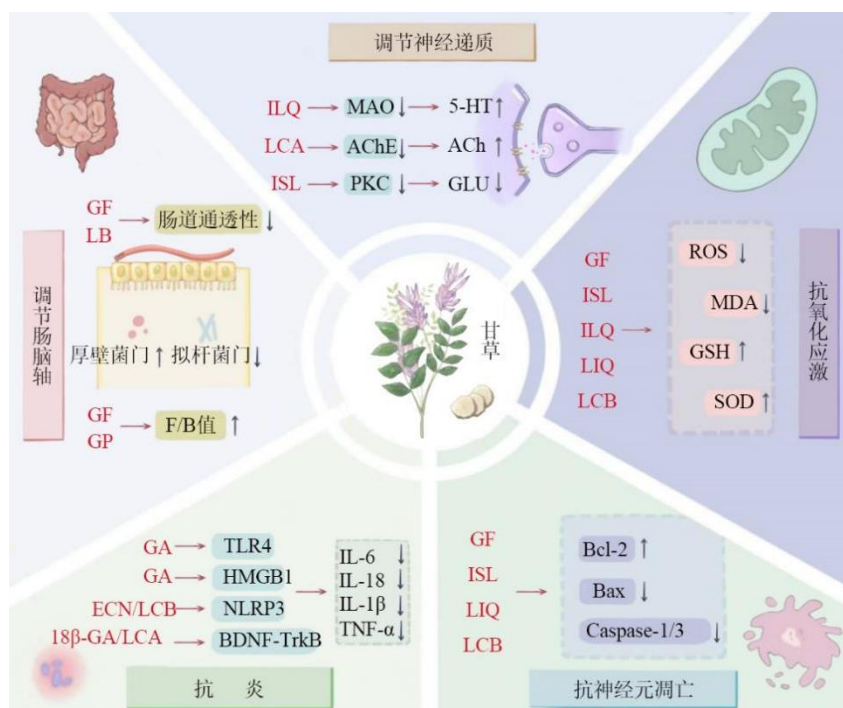
方剂名称	药味	总量/g	甘草含量/g	甘草占比/%	甘草地位	主要作用	文献
炙甘草汤	9	142	12	8.5	君药	滋阴养血、益气煦阳	81
芍药甘草汤	2	24	12	50	臣药	调和肝脾、缓急止痛	82
栀子甘草豉汤	3	45.1	15.6	34.6	臣药	清热除烦、益气安中	83
甘麦大枣汤	3	54	9	5.6	臣药	养心安神、和中缓急	84
四逆散	4	48	12	25	使药	疏肝解郁、理气和胃	85
小柴胡汤	7	87	9	10.3	使药	解表散热、和解少阳	86
酸枣仁汤	5	55	5	9.1	使药	养血安神、清热除烦	87
逍遥散	8	185	15	8.1	使药	养血健脾、疏肝解郁	88
血府逐瘀汤	11	78	6	7.7	使药	活血化瘀、疏肝理气	89
温胆汤	8	96	6	6.2	使药	疏肝理气、清热利胆	90
柴胡舒肝散	7	31.5	1.5	4.8	使药	疏肝解郁、理气止痛	91
归脾汤	10	26.5	1	3.8	使药	益气补血、健脾养心	92

4 结语与展望

甘草性平、味甘，作为一味常见补益药，可以调和药性，被称为“国老”。近年来，甘草活性成分抗抑郁作用和机制备受关注。本文系统的总结了甘草黄酮类、三萜类和多糖类等活性成分以及抗抑郁机制，发现甘草活性成分中黄酮类成分较多，包括甘草苷、甘草素、异甘草素和甘草查耳酮等，其抗抑郁作用机制和靶点也较为复杂多样，在调节神经递质、抗氧化应激、减少神经元凋亡和调节脑肠轴等多个方面表现突出。其次，甘草三萜类作用机制主要集中于抗炎方面，其中代表性成分甘草酸等能有效抑制 TLR4 和 HMGB1 等靶点蛋白活性，降低中枢和外周炎症因子的水平，从而发挥抗抑郁疗效。值得关注的是甘草酸已经开发为临床药物甘草酸二铵胶囊，用于急、慢性病毒性肝炎的治疗，近年来也有研究发现其可以通过降低患者血清炎症

因子水平，辅助改善抑郁患者的症状^[27]。这不仅说明了炎症因子和抑郁症的相关性，也证实了甘草活性成分用于临床药物开发的可行性和有效性。相比而言，甘草多糖防治抑郁症的直接证据相对较少，目前主要集中在抗炎和调节肠道菌群方面，主要起到减少肠道炎症、减少肠黏膜损伤和调节菌群的作用，提示其具有抗抑郁的潜力（图 1）。

虽然甘草抗抑郁相关的实验研究有一定的进展，但目前活性成分发挥作用的分子机制和临床应用仍然不够全面和深入。首先，甘草成分复杂，其含有的多种微量元素的提取、鉴定仍不完善，且这些元素是否也具有抗抑郁疗效有待考证。其次，甘草活性成分作用机制复杂，目前研究多聚焦于单一信号通路，对各信号之间相互作用研究较少。最后，如何进一步提升甘草活性成分的生物利用率以及实现靶向治疗也是甘草开发应用中亟待解决的问题。



LIQ-甘草苷; GA-甘草酸; ILQ-异甘草苷; ISL-异甘草素; LCA-甘草查耳酮 A; LCB-甘草查耳酮 B; ECN-刺甘草查耳酮; GF-甘草黄酮; GP-甘草多糖; LB-甘草黄酮 B。

LIQ-liquiritin; GA-glycyrrhizic acid; ILQ-isoliquiritin; ISL-isoliquiritigenin; LCA-licochalcone A; LCB-licochalcone B; ECN-echinatin; GF-glycyrrhiza flavonoids; GP-glycyrrhiza polysaccharides; LB-licoflavone B。

图 1 甘草抗抑郁机制

Fig. 1 Antidepressant mechanism of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

针对上述问题,未来研究可从以下几个方面深入开展。首先,可以应用高灵敏度仪器和多分析技术建立标准化的指纹图谱对甘草中微量元素进行鉴定,并且通过细胞模型筛选、动物模型验证以及临床实验研究考证其抗抑郁疗效和机制。其次,可以结合生物信息学、多组学技术等针对中药多成分、多靶点治疗的特性开展谱效分析,构建抑郁症防治“成分-靶点-通路”网络,实现中药药效物质及作用机理的智能解析,整合抑郁症发病的代谢通路和中药干预机制。最后,可以通过单体的化学修饰、纳米载体等研究,进一步提高单体药物的利用率和靶向性。

综上,本文总结了甘草中的主要抗抑郁活性成分并归纳了不同成分群的抗抑郁机制特点,对甘草药物研究的现状及存在的问题提出了一些建议。该项工作将为甘草在抑郁症临床治疗中的应用提供依据,为甘草活性成分的开发提供思路与策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al*. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children

and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781.

- [2] 姬昌, 史金玉. 范军铭主任医师从虚论治抑郁症经验 [J]. *中医研究*, 2016, 29(7): 48-50.
- [3] 王少墨, 夏梦幻, 刘文平, 等. 王庆其治疗情志相关性脾胃病的经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 230-232.
- [4] 潘瑾, 王塘, 高志礼, 等. 中医经典名方治疗抑郁症的研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(7): 2809-2816.
- [5] 李娜, 赵院院, 王笑雨, 等. 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症用药规律探析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(3): 944-951.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 88.
- [7] Ding Y M, Brand E, Wang W Q, *et al*. Licorice: Resources, applications in ancient and modern times [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115594.
- [8] El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, *et al*. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae) [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 352.
- [9] Pastorino G, Cornara L, Soares S, *et al*. Licorice

- (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2323-2339.
- [10] 王世苗, 张晓妍, 李紫薇. 甘草黄酮提取分离及药理活性研究进展 [J]. 伊犁师范大学学报: 自然科学版, 2021, 15(4): 35-42.
- [11] Tao W W, Dong Y, Su Q, *et al.* Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308: 177-186.
- [12] Su Q, Tao W W, Huang H, *et al.* Protective effect of liquiritigenin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 131-136.
- [13] Yang E J, Park G H, Song K S. Neuroprotective effects of liquiritigenin isolated from licorice roots on glutamate-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 39: 114-123.
- [14] Wu D, Zhou W J, Du J Y, *et al.* Isoliquiritigenin ameliorates abnormal oligodendrocyte development and behavior disorders induced by white matter injury [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1473019.
- [15] Liu C, Yuan D, Zhang C, *et al.* Liquiritin alleviates depression-like behavior in CUMS mice by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome in hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7558825.
- [16] 王秀云, 李云, 朱含笑, 等. 甘草苷对脑卒中后抑郁大鼠额前皮质脑源性神经营养因子及 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 647-650.
- [17] Xia X C, Zhang Y Y, Zhu L Q, *et al.* Liquiritin apioside alleviates colonic inflammation and accompanying depression-like symptoms in colitis by gut metabolites and the balance of Th17/Treg [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155039.
- [18] Chen M, Zhang Q P, Zhu J X, *et al.* Involvement of FGF-2 modulation in the antidepressant-like effects of liquiritin in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173297.
- [19] Zhao Z Y, Wang W X, Guo H Z, *et al.* Antidepressant-like effect of liquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in chronic variable stress induced depression model rats [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 194(1): 108-113.
- [20] Li Y J, Song W, Tong Y, *et al.* Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via miRNA-27a/SYK/NF- κ B axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 1.
- [21] Zhou Y Z, Li X, Gong W X, *et al.* Protective effect of isoliquiritin against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2017, 8(3): 1235-1244.
- [22] Miao Z W, Gu M J, Raza F, *et al.* Isoliquiritin ameliorates ulcerative colitis in rats through caspase 3/HMGB1/TLR4 dependent signaling pathway [J]. *Curr Gene Ther*, 2024, 24(1): 73-92.
- [23] Xiao D, Liu L, Li Y J, *et al.* Licorisoflavan A exerts antidepressant-like effect in mice: Involvement of BDNF-TrkB pathway and AMPA receptors [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(9): 2044-2056.
- [24] 李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86.
- [25] Shinu P, Gupta G L, Sharma M, *et al.* Pharmacological features of 18 β -glycyrrhetic acid: A pentacyclic triterpenoid of therapeutic potential [J]. *Plants*, 2023, 12(5): 1086.
- [26] Gao M X, Li X L, He L L, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate mitigates liver injury via inhibiting proliferation of NKT cells and promoting proliferation of tregs [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3579-3589.
- [27] Cao Z Y, Liu Y Z, Li J M, *et al.* Glycyrrhizic acid as an adjunctive treatment for depression through anti-inflammation: A randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 247-254.
- [28] Lian Y J, Gong H, Wu T Y, *et al.* Ds-HMGB1 and fr-HMGB induce depressive behavior through neuroinflammation in contrast to nonoxid-HMGB1 [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 322-332.
- [29] Wang B, Lian Y J, Dong X, *et al.* Glycyrrhizic acid ameliorates the kynurenine pathway in association with its antidepressant effect [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 353: 250-257.
- [30] Ma S B, Chong Y, Zhang R, *et al.* Glycyrrhizic acid treatment ameliorates anxiety-like behaviour via GLT1 and Per1/2-dependent pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118013.
- [31] Yang G Y, Li J, Cai Y L, *et al.* Glycyrrhizic acid alleviates 6-hydroxydopamine and corticosterone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through modulating autophagy [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(10): 1914-1926.
- [32] Hisaoka-Nakashima K, Tomimura Y, Yoshii T, *et al.* High-mobility group box 1-mediated microglial activation induces anxiodepressive-like behaviors in mice with neuropathic pain [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 347-362.
- [33] Wu T Y, Liu L, Zhang W, *et al.* High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced

- depressive-like behavior [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 64: 99-106.
- [34] Wu S, Li H M, Bing Y F, *et al.* *Bupleurum scorzonrifolium*: Systematic research through pharmacodynamics and serum pharmacochimistry on screening antidepressant Q-markers for quality control [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 225: 115202.
- [35] He Z H, Fan R, Zhang C H, *et al.* Chaihu-Shugan-San reinforces CYP3A4 expression via pregnane X receptor in depressive treatment of liver-qi stagnation syndrome [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9781675.
- [36] Gupta G L, Sharma L, Sharma M. 18 β -glycyrrhetic acid ameliorates neuroinflammation linked depressive behavior instigated by chronic unpredictable mild stress via triggering BDNF/TrkB signaling pathway in rats [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(2): 551-569.
- [37] He L J, Mo X W, He L L, *et al.* The role of BDNF transcription in the antidepressant-like effects of 18 β -glycyrrhetic acid in a chronic social defeat stress model [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155332.
- [38] Li Y X. Effect of Xiaoyaosan on brain volume and microstructure diffusion changes to exert antidepressant-like effects in mice with chronic social defeat stress [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1414295.
- [39] Pan L C, Zhu Y M, Zhu Z Y, *et al.* Chemical structure and effects of antioxidation and against α -glucosidase of natural polysaccharide from *Glycyrrhiza inflata* Batalin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 560-571.
- [40] Simayi Z, Rozi P, Yang X J, *et al.* Isolation, structural characterization, biological activity, and application of *Glycyrrhiza* polysaccharides: Systematic review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 387-398.
- [41] Qiao Y Y, Liu C Z, Guo Y P, *et al.* Polysaccharides derived from *Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza uralensis* improve growth performance of broilers by enhancing intestinal health and modulating gut microbiota [J]. *Poult Sci*, 2022, 101(7): 101905.
- [42] Song W D, Wang Y Y, Li G C, *et al.* Modulating the gut microbiota is involved in the effect of low-molecular-weight *Glycyrrhiza* polysaccharide on immune function [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2276814.
- [43] Du J, Chen Z J, Chen X D, *et al.* Inhibition of *Glycyrrhiza* polysaccharide on human cytochrome P450 46A1 *in vitro* and *in vivo*: Implications in treating neurological diseases [J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(3): 227-234.
- [44] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 54-63.
- [45] Zhao J J, Shi W, Lu Y J, *et al.* Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 419.
- [46] Prajapati R, Seong S H, Park S E, *et al.* Isoliquiritigenin, a potent human monoamine oxidase inhibitor, modulates dopamine D₁, D₃, and vasopressin V_{1A} receptors [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23528.
- [47] Yu C, Zhang Y, Gao K X, *et al.* Serotonergically dependent antihyperalgesic and antiallodynic effects of isoliquiritin in a mouse model of neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173184.
- [48] El Mansari M, Guiard B P, Chernoiz O, *et al.* Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16(3): e1-e17.
- [49] Chen L H, Ke Y T, Ma H, *et al.* Fluoxetine and ketamine reverse the depressive but not anxiety behavior induced by lesion of cholinergic neurons in the horizontal limb of the diagonal band of broca in male rat [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 602708.
- [50] Duman R S, Sanacora G, Krystal J H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments [J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 75-90.
- [51] Miyazaki A, Eerdunbayaer, Shiokawa T, *et al.* High-performance liquid chromatographic profile and ¹H quantitative nuclear magnetic resonance analyses for quality control of a Xinjiang licorice extract [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(10): 2128-2138.
- [52] Lin T Y, Lu C W, Hsieh P W, *et al.* Natural product isoliquiritigenin activates GABA_B receptors to decrease voltage-gate Ca²⁺ channels and glutamate release in rat cerebrocortical nerve terminals [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10): 1537.
- [53] Khan M, Baussan Y, Hebert-Chatelain E. Connecting dots between mitochondrial dysfunction and depression [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 695.
- [54] Bhatt S, Nagappa A N, Patil C R. Role of oxidative stress in depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [55] Sadek M, El-Abd S, Ibrahim M. Effect of chronic unpredictable mild stress on adrenal cortex of adult rat and the possible protective role of licorice extract: A histological and immunohistochemical study [J]. *Egypt J Histol*, 2020.

- [56] Chen W J, He L, Pei H Y, *et al.* Neuroprotective effect of total flavonoids in stems and leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. on oxidative stress in HT-22 cells and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Aging*, 2023, 15(12): 5290-5303.
- [57] Qu L Q, Wu J H, Tang Y, *et al.* Licochalcone B, a natural autophagic agent for alleviating oxidative stress-induced cell death in neuronal cells and *Caenorhabditis elegans* models [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1052.
- [58] Yang E J, Kim M, Woo J E, *et al.* The comparison of neuroprotective effects of isoliquiritigenin and its Phase I metabolites against glutamate-induced HT22 cell death [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(23): 5639-5643.
- [59] Chi H, Chang H Y, Sang T K. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E3082.
- [60] 樊紫周, 赵伟鸿, 果嘉, 等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用 [J]. *药学报*, 2012, 47: 1612-1617.
- [61] Zhu X B, Liu J K, Huang S Y, *et al.* Neuroprotective effects of isoliquiritigenin against cognitive impairment via suppression of synaptic dysfunction, neuronal injury, and neuroinflammation in rats with kainic acid-induced seizures [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 358-366.
- [62] Beurel E, Toupes M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [63] Yu J Y, Ha J Y, Kim K M, *et al.* Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 13041-13054.
- [64] Choi M, Lim C, Lee B K, *et al.* Amelioration of brain damage after treatment with the methanolic extract of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* in mice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2776.
- [65] Olloquequi J, Etcheto M, Cano A, *et al.* Licochalcone A: A potential multitarget drug for Alzheimer's disease treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14177.
- [66] Cheng Y Y, Dese S, Martinez A, *et al.* TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 556-567.
- [67] Menard C, Pfau M L, Hodes G E, *et al.* Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12): 1752-1760.
- [68] Murck H, Karailiev P, Karailieva L, *et al.* Treatment with *Glycyrrhiza glabra* extract induces anxiolytic effects associated with reduced salt preference and changes in barrier protein gene expression [J]. *Nutrients*, 2024, 16(4): 515.
- [69] Mulazzani E, Wagner D, Havla J, *et al.* Neurological phenotypes in patients with NLRP3-, MEFV-, and TNFRSF1A low-penetrance variants [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 196.
- [70] Xu G, Fu S B, Zhan X Y, *et al.* Echinatin effectively protects against NLRP3 inflammasome-driven diseases by targeting HSP90 [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(2): e134601.
- [71] Li Q, Feng H, Wang H B, *et al.* Licochalcone B specifically inhibits the NLRP3 inflammasome by disrupting NEK7-NLRP3 interaction [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(2): e53499.
- [72] Huang X, Wang B, Yang J, *et al.* HMGB1 in depression: An overview of microglial HMGB1 in the pathogenesis of depression [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2023, 30: 100641.
- [73] Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, *et al.* Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 548-560.
- [74] Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Contreras-Rodríguez O, *et al.* Obesity-associated deficits in inhibitory control are phenocopied to mice through gut microbiota changes in one-carbon and aromatic amino acids metabolic pathways [J]. *Gut*, 2021, 70(12): 2283-2296.
- [75] Yang J, Zheng P, Li Y F, *et al.* Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eaba8555.
- [76] Wu Y F, Guo Y L, Huang T R, *et al.* Licorice flavonoid alleviates gastric ulcers by producing changes in gut microbiota and promoting mucus cell regeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115868.
- [77] Zhang Y L, Xu Y N, Zhang L, *et al.* Licorice extract ameliorates hyperglycemia through reshaping gut microbiota structure and inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway in type 2 diabetic mice [J]. *Food Res Int*, 2022, 153: 110945.
- [78] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, *et al.* Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11): 1885-1895.
- [79] Yue S J, Qin Y F, Kang A, *et al.* Total flavonoids of *Glycyrrhiza uralensis* alleviates irinotecan-induced colitis via modification of gut microbiota and fecal metabolism [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628358.
- [80] Zhang J, Xu X Q, Li N, *et al.* Licoflavone B, an isoprene flavonoid derived from licorice residue, relieves dextran

- sodium sulfate-induced ulcerative colitis by rebuilding the gut barrier and regulating intestinal microflora [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174730.
- [81] 王颖. 炙甘草汤联合常规西医治疗慢性心衰合并抑郁症的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39: 1512-1516.
- [82] 王传光, 张娟, 陈礼平, 等. 加味芍药甘草汤对神经病理性疼痛伴抑郁患者的效果观察 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(31): 114-118.
- [83] 乐文, 冯芳, 王娅. 栀子甘草豉汤的 LC-PDA-MS/MS 分析及抗抑郁作用研究 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40: 342-347.
- [84] 郭锐, 秦卫帅, 张双勇, 等. 甘麦大枣汤对抑郁模型大鼠海马神经元突触结构及结构蛋白表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 444-448.
- [85] 胡海燕, 徐志伟, 敖海清, 等. 四逆散影响慢性应激抑郁模型大鼠行为学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 271-274.
- [86] 苏丽娟, 王娟, 刘旭恩, 等. 小柴胡汤抗抑郁作用及其对脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 38-40.
- [87] 杜帅霖, 郝志成, 张策, 等. 基于 JNK/c-Myc/p53 信号通路探讨酸枣仁汤对抑郁模型大鼠的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 12-19.
- [88] 李媛媛, 张碧涛, 范培健, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路研究逍遥散对慢性不可预知温和应激大鼠抑郁样行为的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 5856-5862.
- [89] 王永杰, 刘广超, 王慧娟, 等. 血府逐瘀汤对抑郁模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(2): 97-100.
- [90] 郑美媛, 梁军霞, 唐贺利. 温胆汤联合针刺治疗乳腺癌术后焦虑抑郁临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2024, 43(2): 139-144.
- [91] 吴金霞, 贾红梅, 于猛, 等. 柴胡疏肝散体外抗氧化活性成分与调控抑郁症相关酶的关联性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 74-80.
- [92] 李婷婷, 李祥婷, 陈羽, 等. 归脾汤对慢性应激抑郁大鼠前额叶皮质神经元可塑性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37: 57-62.

[责任编辑 王文倩]